

Revisión

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y EMBARAZO

Carolina Franco Almada¹¹Servicio de Reumatología, Hospital Central del Instituto de Previsión Social, Asunción, Paraguay²Servicio de Reumatología, Hospital Militar Central, Asunción, Paraguay

RESUMEN

Fecha de envío

25/05/2018

Fecha de aprobación

05/06/2018

Palabras clavesLupus Eritematoso
sistémico, embarazo,
fertilidad, complicacio-
nes, hidroxicloroquina,
bloqueo cardíaco

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune con alta prevalencia en mujeres, principalmente en edad fértil. Esta enfermedad puede causar una considerable morbilidad tanto materna como fetal durante el embarazo.

Se ha demostrado que la remisión de la enfermedad y/o su correcto manejo pueden disminuir de forma significativa las complicaciones materno-fetales por lo que el conocimiento sobre ellas es fundamental.

ABSTRACT

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND PREGNANCY

KeywordsSystemic lupus erythe-
matosus, pregnancy,
fertility, complications,
hydroxychloroquine,
heart block

Systemic lupus erythematosus is an autoimmune disease highly prevalent in women, especially of childbearing age. This disease can cause considerable maternal and fetal morbidity and mortality during pregnancy.

It has been shown that remission of the disease and / or its correct management can significantly reduce maternal-fetal complications, so knowledge regarding these complications is essential.

Autor para**correspondencia**Correo electrónico:
carolifranco@gmail.com
(C. Franco Almada)

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune con alta prevalencia en mujeres (proporción mujeres: hombres, 9:1^{1,2}, sobre todo en mujeres en edad fértil $\approx 1,5 / 1000$ mujeres de 18 a 44 años³.

Puede causar una considerable morbilidad tanto materna como fetal durante el embarazo.

El curso del embarazo ha mejorado significativamente en las últimas décadas. La probabilidad media de un brote de LES durante embarazo y el período posparto ha disminuido de 60,0% en la era del pre-esteroide a 23,3% al comienzo de la Siglo XXI⁴.

El empeoramiento durante el embarazo en el LES podría explicarse por los cambios inmunes que ocurren en el embarazo asociados al aumento de los estrógenos. Generalmente se acepta que la relación Th1: Th2 disminuye en las mujeres embarazadas. Las citocinas maternas conducen a una mayor diferenciación de células naive CD4 + en células Th2. El desplazamiento de las células T en más células Th2 y menos Th1 causan resultados diferentes en varias enfermedades autoinmunes; ejemplo, en las Th1-enfermedades autoinmunes dominantes, como: la artritis reumatoide (AR), la esclerosis múltiple (EM) y la psoriasis, se espera que el cambio hacia Th2 produzca mejoras en la enferme-

dad. En cambio, las pacientes con enfermedades autoinmunes dominantes a Th2, como el LES, presentan empeoramientos de la enfermedad en el transcurso del embarazo⁵.

Fertilidad:

No hay evidencia concreta de que el LES disminuya la fertilidad de las mujeres, con excepción de las pacientes tratadas con ciclofosfamida, quienes pueden sufrir fallo ovárico. Esto depende de la edad de la paciente en el momento de la exposición al fármaco y de la dosis acumulada del mismo. Se admite que dosis acumuladas por debajo de 9-10 gr raramente se asocian a menopausia precoz⁶.

Complicaciones:

Existe una mayor prevalencia de preeclampsia, pérdida fetal, retardo del crecimiento intrauterino y parto prematuro, necesidad de parto por cesáreas y brotes de la enfermedad, entre mujeres con LES activo durante el embarazo⁴.

Por otra parte, la diabetes, la hipertensión arterial, la insuficiencia renal, la enfermedad tromboembólica venosa y los accidentes cerebrovasculares son entre 2 y 8 veces más frecuentes en los pacientes con LES que en la población general^{7,8}.

Pre-eclampsia:

Se cree que la preeclampsia se origina por una disfunción vascular en la placenta.

Se han identificado marcadores angiogénicos como factores de riesgo para presentar complicaciones durante el embarazo (entre ellas la preeclampsia): como el descenso de PIGF (factor de crecimiento placentario) y el aumento de sFlt-1 (tirosina quinasa de tipo fms soluble) y del sFlt-1/ PIGF ratio. Las pacientes que presentan dichas alteraciones requieren un seguimiento más estrecho. Los marcadores angiogénicos pueden estudiarse desde la semana 12-15 y servir de herramienta para predecir complicaciones severas del embarazo⁹.

El riesgo de preeclampsia aumenta en mujeres con LES en su primer embarazo, en las que tienen antecedentes de preeclampsia, enfermedad renal, LES activo en la concepción, poseen anticuerpos anti-ADN de doble cadena (anti-dsADN) o anticuerpos anti ribonucleoproteína (RNP) positivos, tienen complemento bajo, son obesas, y / o tienen hipertensión^{10, 11, 12, 13}.

Pérdidas fetales:

Por otra parte, alrededor del 20% de los embarazos en mujeres con LES terminará en un aborto involuntario

o muerte fetal¹⁴. El riesgo de aborto espontáneo (pérdida del embarazo antes de la 20ª semana de gestación) no está marcadamente elevado sobre la población general. El riesgo de muerte fetal (pérdida del embarazo después de la 20ª semana de gestación), sin embargo, se eleva en varios estudios¹⁵.

Los dos factores de riesgo más importantes para la pérdida del embarazo son el aumento de la actividad lúpica y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos a títulos moderados/altos.

El momento de la actividad lúpica afecta la tasa de pérdida de embarazo, siendo la actividad lúpica temprana en el embarazo la que aporta mayor riesgo de pérdidas.¹⁶

La proteinuria, la trombocitopenia y la hipertensión en el primer trimestre son factores de riesgo independientes para la pérdida del embarazo. Una mujer con cualquiera de estos factores tiene un 30-40% de probabilidades de sufrir una pérdida del embarazo¹⁷.

Bajo peso al nacer:

En promedio el 9,4% de todos los nacimientos de cohortes de embarazos de LES fueron pequeños para la edad gestacional (< percentil 10; requiere de corrección del peso por edad gestacional al haber mayor incidencia de partos prematuros en el LES), comparable a lo que se esperaría en la población general¹⁴. Sin embargo, algunas cohortes tuvieron aumentos significativos sobre la tasa esperada, algunas tan altas como 35%^{10,16}. Debido al relativamente bajo riesgo de presentar una restricción en el crecimiento, no se han identificado factores de riesgo claros.

Cuando un embarazo se complica con insuficiencia placentaria, el feto por lo general no gana el peso adecuado. Los estudios de placenta divulgan una incidencia más alta de trombosis entre embarazos afectados por LES¹⁸.

Parto prematuro:

El riesgo de parto prematuro (parto antes de las 37 semanas de gestación) se estima en un 33% en los embarazos en el LES. En un estudio poblacional de 555 partos en pacientes con lupus en California, el 21% fueron pretérmino, siendo casi 6 veces mayor que la tasa en mujeres sanas¹⁹. La tasa tiende a ser más alta, de 20-54%, en los centros de atención terciaria^{10,14,16, 17,20}.

La rotura prematura de membranas es una causa prominente de partos prematuros entre los pacientes con LES. Aunque la mayoría de los nacimientos prematuros son espontáneos, una proporción significativa de

ellos son inducidos al proteger la salud de la madre o el feto^{10,14}.

Los factores de riesgo para el parto prematuro incluyen la actividad lúpica antes y durante el embarazo, una mayor dosis de prednisona y la hipertensión arterial.

Los niños nacidos antes de las 28 semanas de gestación corren el mayor riesgo de sufrir enfermedades crónicas y muerte neonatal.

Nefritis lúpica:

Entre las cohortes de pacientes con antecedentes de nefritis lúpica antes del embarazo, las tasas de pérdida del embarazo varían de 8 a 36%, excluyendo los embarazos que se terminan electivamente^{12, 21, 22}.

En pacientes con nefritis lúpica activa durante el embarazo, la pérdida fetal ocurre en el 36-52% de los casos^{22,23}.

La prematuridad ocurre en el 16% al 75% de los embarazos, en la mayoría de las series con resultados alrededor del 35-40% pretérmino^{12,21,22,24,25}. Aunque una historia de nefritis lúpica no impide el embarazo, sí aumenta los riesgos de reactivación de la actividad lúpica, preeclampsia y pérdidas fetales²⁶.

Se ha comparado los embarazos en pacientes con LES sin compromiso renal y con nefritis lúpica: las mujeres con nefritis lúpica activa fueron más propensas a presentar partos prematuros que las mujeres sin nefritis lúpica y tuvieron más probabilidades de sufrir pérdidas fetales²⁷.

Actividad de LES durante el embarazo:

Los brotes de LES son comunes durante el embarazo, particularmente en pacientes con nefritis^{28,29}. Una historia de brotes de LES y actividad serológica (hipocomplementemia y / o anti-dsADN +) en el momento de la concepción se asocian significativamente con el riesgo de brotes lúpicos^{30,31}.

El impacto de los brotes depende de su tipo y número. Por ejemplo, los brotes dermatológicos por lo general no interfieren con el éxito del embarazo. Más severos pueden ser los brotes hematológicos y renales, particularmente aquellos caracterizados por un rápido aumento de la creatinina sérica³². En estos casos, el pronóstico depende en gran medida de un tratamiento oportuno³³.

Un estudio retrospectivo que incluyó 147 embarazos en pacientes lúpicos seguidas desde 1990-2013, evaluó la actividad lúpica en cinco sistemas de órganos

específicos (hematológico, nefritis, afectación cutánea, artritis y serositis), durante los seis meses anteriores a la concepción y durante el embarazo. En dicho estudio el trastorno hematológico fue la manifestación órgano específica del LES, más común durante el embarazo (15,6%), seguido de nefritis (9,5%). La afectación en la piel, artritis y serositis se observaron en menos del 10% de los embarazos³⁴. Otros estudios no han examinado específicamente estas cinco categorías de síntomas del LES en embarazadas y no embarazadas, pero han informado de manera similar que los síntomas de LES más comunes durante el embarazo incluyen afectación de la piel, afectación articular, síntomas constitucionales y trombocitopenia^{15,34,35}.

Las mujeres con nefritis activa en los seis meses previos a la concepción tienen 33 veces más probabilidades de presentar nefritis durante el embarazo, en comparación con las mujeres sin nefritis activa en los seis meses antes de la concepción. Las probabilidades de cada uno de los cinco tipos de actividad específica del órgano durante el embarazo fueron significativamente mayores entre las mujeres con el mismo tipo de actividad específica de órganos durante los seis meses anteriores a la concepción ($p < 0,05$)³⁶.

Los OR más altos para la actividad específica de órganos en el embarazo se observaron para nefritis y serositis. El trastorno hematológico, la afectación cutánea y la serositis durante el embarazo permanecieron significativamente asociados con la actividad específica del órgano seis meses antes de la concepción ($p < 0,05$), pero la actividad de la artritis durante el embarazo ya no estaba asociada con la actividad en los meses previos. A su vez, se ha demostrado que, si la enfermedad está inactiva de forma prolongada, el riesgo de brote lúpico durante la gestación se reduce de forma muy significativa^{7,16,37}.

Por dicho motivo se recomienda que, en brotes leves-moderados, si la actividad se controla durante al menos 3 meses con medicación compatible con el embarazo, se puede intentar la concepción. En cambio, en brotes graves (nefritis lúpica, manifestaciones neuropsiquiátricas, vasculitis severa, afectación pulmonar en la esclerodermia), requieren habitualmente tratamiento intensivo con fármacos teratogénicos como la ciclofosfamida o el micofenolato mofetilo, con lo que el embarazo en estos casos se debería retrasar al menos un año tras conseguir la remisión³⁸.

Diferencias entre LES activo y signos y síntomas asociados al embarazo:

Muchos de los signos y síntomas del embarazo pueden ser fácilmente confundidos con signos de LES ac-

tivo. Por esta razón, cuando se modificó el índice de actividad de la enfermedad del LES (SLEDAI) para el embarazo, se incluyeron varias advertencias para descartar complicaciones relacionadas con él, lo que permite una medida más clara de la actividad verdadera del LES³⁹. Síntomas como astenia, melasma (la "máscara del embarazo"), pérdida de cabello después del parto, artralgias y cefaleas frecuentemente acompañan el embarazo normal. Las artralgias son comunes entre las mujeres embarazadas debido al aumento de peso²⁶.

En el embarazo normal, el volumen de sangre de la mujer aumenta en un 50%, lo que altera varios parámetros de laboratorio. El hematocrito frecuentemente cae debido a hemodilución. Hasta el 50% de los embarazos en mujeres sanas pueden tener cierto grado de anemia. La anemia hemolítica, sin embargo, no se considera normal y podría ser un signo de un brote de LES o síndrome HELLP (derivado de la preeclampsia con hemólisis, enzimas hepáticas elevadas, plaquetas bajas). Una trombocitopenia moderada, usualmente con un recuento de plaquetas alrededor de 100.000, puede ocurrir en hasta el 8% de embarazos saludables. Un recuento de plaquetas por debajo de esto, sin embargo, es más probable que sea de un brote de LES, preeclampsia grave o un síndrome HELLP.

La creatinina disminuye normalmente durante el embarazo como consecuencia del aumento de la tasa de filtración glomerular requerida para el aumento del volumen sanguíneo. De hecho, una creatinina que permanece estable en el embarazo y no disminuye podría ser un signo de insuficiencia renal. En las mujeres con daño renal por nefritis lúpica, el grado de proteína en la orina puede aumentar. Esto es, una vez más, secundario a un aumento del flujo sanguíneo a través de los riñones, dando como resultado un aumento del flujo tubular. Por lo tanto, no nos debemos alarmar, al menos que la proteinuria inicial se duplique. Incluso en los embarazos sin LES, un pequeño grado de proteinuria (<300mg / 24hrs) se puede considerar dentro de lo normal²⁶.

Los niveles de complemento (C3 y C4) pueden disminuir con el aumento de la actividad lúpica, ya que estas proteínas son consumidas en el proceso inflamatorio⁴⁰.

En el embarazo, sin embargo, los niveles de complemento pueden aumentar un 10-50% en respuesta al aumento de la síntesis de proteínas hepáticas⁴¹.

El anticuerpo dsADN es muy sensible para el diagnóstico de lupus, y puede ser indicativo de un aumento

de la actividad lúpica, especialmente renal. Un nivel creciente de dsADN durante el embarazo puede corresponder al aumento de la actividad del LES.

Sin embargo, el aumento de este anticuerpo de manera aislada no predice los resultados del embarazo. En cambio, la combinación de un título positivo de dsADN y un LES altamente activo contribuye a un aumento de 4-6 veces en la mortalidad perinatal y una disminución de 2-3 veces en el nacimiento a término⁴².

La tasa de sedimentación de eritrocitos (VSG) durante el embarazo normal aumenta, por lo que no sirve como indicador de actividad inflamatoria.

La proteína C reactiva (PCR) no aumenta en todos los embarazos y puede ser más útil como marcador de inflamación durante los brotes de LES. El uso de la PCR en los embarazos con LES no ha sido sistemáticamente aprobado aún^{43,44}.

Nefritis lúpica vs preeclampsia:

Uno de los mayores desafíos del cuidado de las mujeres con LES durante el embarazo es diferenciar un brote renal de una preeclampsia. En ambas situaciones puede aparecer proteinuria, hipertensión, edema en las extremidades y pueden presentar otras manifestaciones sistémicas (trombocitopenia, anemia, lactato deshidrogenasa elevada (LDH), elevación de enzimas hepáticas, dolor epigástrico; isquemia del sistema nervioso central, causando cefalea, cambios visuales, etc).

La presencia de otros datos clínicos o analíticos de actividad del LES (manifestaciones lúpicas extrarrenales, sedimento urinario activo, hipocomplementemia y anticuerpos dsADN y la normouricemia (frente a hiperuricemia en la preeclampsia) orientarán hacia el diagnóstico de nefritis²⁶. El tratamiento de estas dos condiciones es diferente: la preeclampsia remitirá con el nacimiento del feto, pero la nefritis activa requerirá inmunosupresión.

La hidroxiclороquina y el LES en el embarazo:

Un grupo de expertos integrado por 29 líderes internacionales en la investigación y el cuidado de las mujeres con LES, recomendó la continuación de la hidroxiclороquina (HCQ) durante el embarazo⁴⁵.

Entre más de 300 embarazos descritos en la literatura que fueron expuestos a HCQ para el tratamiento de la enfermedad autoinmune, no se apreció una mayor incidencia de anomalías fetales. Cuando la cloroquina se toma a dosis supratrapéuticas, puede haber daño ocular o auditivo; sin embargo, no se observaron cam-

bios en los niños expuestos a HCQ intrauterino⁴⁶.

En los pacientes con LES no embarazadas, el cese de la HCQ se asocia con un riesgo de presentar brotes de LES dos veces mayor, en los siguientes 6 meses⁴⁷. Entre las mujeres con LES embarazadas, también el riesgo de brotes aumenta cuando se suspende la HCQ⁴⁸.

Lupus neonatal:

Otra complicación, en este caso fetal, que se puede dar en el embarazo en pacientes lúpicas, es el lupus neonatal, complicación que pueden desarrollar los recién nacidos de madres portadoras de anticuerpos anti-Ro y/o anti-La, como consecuencia del paso transplacentario de los mismos, independientemente de si existe un LES, una artritis reumatoide (AR) o síndrome de Sjögren subyacente, o incluso en ausencia de enfermedad diagnosticada⁴⁹. Estos anticuerpos son encontrados en ~40% de las mujeres con LES⁵⁰.

Los investigadores han demostrado que los anticuerpos de la madre, anti-Ro y anti-La, se unen a cardiocitos fetales apoptóticos, resultando en la liberación de citocinas proinflamatorias y profibrosantes. Este proceso afecta además del tejido de conducción al miocardio, endocardio y válvulas⁵⁰. Dichos anticuerpos pueden producir en el feto manifestaciones como el rash cutáneo, trombocitopenia o el bloqueo cardíaco congénito (BCC). El riesgo de aparición está relacionado con el título de anticuerpos y no solo con su presencia. El riesgo de BCC es del 5% en pacientes con títulos moderados-altos de anti-Ro, y es casi inexistente con títulos bajos⁵¹.

Este riesgo se multiplica aproximadamente por 10 veces en caso de mujeres que han tenido previamente un hijo con lupus neonatal en cualquiera de sus manifestaciones⁵².

Excepto el BCC, la mayoría de las manifestaciones de lupus neonatal desaparecen cuando se aclaran los anticuerpos de la madre a los 3-6 meses de vida. El riesgo de mortalidad asociada al BCC es del 20% aproximadamente, generalmente debido a hidrops fetal y miocarditis. La mayoría de los niños que sobreviven necesitan un marcapasos⁵³.

Las recomendaciones actuales de manejo para las pacientes de alto riesgo incluyen realizar una ecocardiografía fetal semanal entre las semanas 16 y 26, y cada 2 semanas posteriormente hasta la semana 34. Si se evidencia un BCC progresivo y fallo cardíaco fetal se debe tomar una decisión y planificar el mejor momento para el parto o para finalizar la gestación. Ninguna op-

ción terapéutica se ha mostrado eficaz en el caso de que se haya establecido el bloqueo⁵⁴.

Recientemente, 2 importantes trabajos han descrito que el uso de HCQ reduce significativamente el riesgo de BCC en pacientes con anti-Ro o anti-La positivos^{55,56}.

Son necesarios más estudios sobre el uso de HCQ durante el embarazo para ver el posible efecto protector sobre estos pacientes.

CONCLUSIONES

El embarazo en una paciente lúpica constituye un reto por sus comorbilidades materno-fetales potencialmente graves por lo que su diagnóstico, seguimiento y tratamiento correcto son fundamentales requiriendo un manejo multidisciplinar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cooper GS, Gilbert KM, Greidinger EL, et al. Recent advances and opportunities in research on lupus: environmental influences and mechanisms of disease. *Environ Health Perspect.* 2008; 116:695-702.
2. Somers EC, Thomas SL, Smeeth L, et al. Incidence of systemic lupus erythematosus in the United Kingdom, 1990-1999. *Arthritis Rheum.* 2007; 57:6128.
3. Chakravarty EF, Bush TM, Manzi S, Clarke AE, Ward MM. Prevalence of adult systemic lupus erythematosus in California and Pennsylvania in 2000: estimates obtained using hospitalization data. *Arthritis Rheum.* 2007; 56:2092-2094.
4. Karpouzas GA, Kitridou RC. The mother in systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Lupus Erythematosus 7th Ed*, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p.992-1038.
5. Saito S, Nakashima A, Shima T, Ito M. Th1/Th2/Th17 and Regulatory T-Cell Paradigm in Pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2010;63: 601-10.
6. Leroy C, Rigot JM, Leroy M, Decanter C, Le Mapihan K, Parent AS, et al. Immuno-suppressive drugs and fertility. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:136.
7. Mackillop LH, Germain SJ, Nelson-Piercy C. Systemic lupus erythematosus. *BMJ.* 2007; 335: 933-936.
8. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: Integrating clues from the bench and bedside. *Eur J Clin Invest.* 2011; 41: 672-89.
9. Kim MY, Buyon JP, Guerra MM, Rana S, Zhang D, Laskin CA, et al. Angiogenic factor imbalance early in pregnancy predicts adverse outcomes in patients with lupus and antiphospholipid antibodies: results of the PROMISSE study. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214:108.e1-108.e14.

10. Lima F, Buchanan NM, Khamashta MA, Kerslake S, Hughes GR. Obstetric outcome in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*; 1995 25(3):184–192.
11. Chakravarty EF, Colon I, Langen ES, et al. Factors that predict prematurity and preeclampsia in pregnancies that are complicated by systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol*; 2005 192(6):1897–1904.
12. Moroni G, Ponticelli C. The risk of pregnancy in patients with lupus nephritis. *J Nephrol*; 2003 16(2):161–167.
13. Qazi UM, Petri M. Autoantibodies, low complement, and obesity predict preeclampsia in SLE: A case-control study. *Arthritis Rheum*; 2006 54(9 supplement):S264.
14. Clark CA, Spitzer KA, Nadler JN, Laskin CA. Preterm deliveries in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*; 2003 30(10):2127–2132.
15. Georgiou PE, Politi EN, Katsimbri P, Sakka V, Drosos AA. Outcome of lupus pregnancy: a controlled study. *Rheumatology (Oxford)*; 2000 39(9):1014–1019.
16. Clowse ME, Magder LS, Witter F, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum*; 2005 52(2):514–521.
17. Wong KL, Chan FY, Lee CP. Outcome of pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. A prospective study. *Arch Intern Med*; 1991 151(2):269–273.
18. Magid MS, Kaplan C, Sammaritano LR, Peterson M, Druzin ML, Lockshin MD. Placental pathology in systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol*; 1998 179(1):226–234.
19. Yasmeen S, Wilkins EE, Field NT, Sheikh RA, Gilbert WM. Pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus. *J Matern Fetal Med*; 2001 10(2):91–96.
20. Tincani A, Faden D, Tarantini M, et al. Systemic lupus erythematosus and pregnancy: a prospective study. *Clin Exp Rheumatol*; 1992 10(5):439–446.
21. Julkunen H, Kaaja R, Palosuo T, Gronhagen-Riska C, Teramo K. Pregnancy in lupus nephropathy. *Acta Obstet Gynecol Scand*; 1993 72(4):258–263.
22. Huong DL, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Beauflis H, Lefebvre G, Piette JC. Pregnancy in past or present lupus nephritis: a study of 32 pregnancies from a single centre. *Ann Rheum Dis Jun*. 2001; 60(6):599–604.
23. Moroni G, Quaglini S, Banfi G, et al. Pregnancy in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis*; 2002; 40(4):713–720.
24. Jungers P, Dougados M, Pelissier C, et al. Lupus nephropathy and pregnancy. Report of 104 cases in 36 patients. *Arch Intern Med Apr*. 1982; 142(4):771–776.
25. Oviassu E, Hicks J, Cameron JS. The outcome of pregnancy in women with lupus nephritis. *Lupus Nov*. 1991; 1(1):19–25.
26. Clowse ME. Lupus activity in pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007; 33:237–52.
27. Wagner SJ, Craici I, Reed D, Norby S, Bailey K, Wiste HJ, et al. Maternal and fetal outcomes in pregnant patients with active lupus nephritis. *Lupus*. 2009; 18(4): 342–7.
28. Gladman DD, Tandon A, Ibanez D, UrowitzMB. The effect of lupus nephritis on pregnancy outcome and fetal and maternal complications. *J Rheumatol*. 2010; 37: 754–8.
29. Wang W, Li Y. Clinical outcomes and predictors of fetal and maternal consequences of pregnancy in lupus nephritis. *Int Urol Nephrol*. 2015; 47: 1379–85.
30. Borella E, Lojcono A, Gatto M, Andreoli L, Taglietti M, Iaccarino L, et al. Predictors of maternal and fetal complications in SLE patients: a prospective study. *Immunol Res*. 2014; 60(2–3):170–8.
31. H. Yang, H. Liu, D. Xu et al., "Pregnancy-related systemic lupus erythematosus: clinical features, outcome and risk factors of disease flares—a case control study," *PLoS ONE (Internet)*. 2014 Ago (citado 13 Ago 2014):9 (8) (aprox 7 p). Disponible en <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104375>
32. Petri M, Howard D, Repke J. Frequency of lupus flare in pregnancy. The Hopkins lupus pregnancy center experience. *Arthritis Rheum*. 1991; 34(12):1538–45.
33. Moroni G, Ponticelli C. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis: early treatment is a must. *Autoimmun Rev*. 2014; 13(7):723–9.
34. Ponticelli C, Moroni G. Flares in lupus nephritis: incidence, impact on renal survival and management. *Lupus*. 1998; 7(9):635–8.
35. Cortes-Hernandez J, Ordi-Ros J, Paredes F, Casellas M, Castillo F, Vilardell-Tarres M. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. *Rheumatology*. 2002; 41:643–650.
36. Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, Laskin CA, Petri M, Lockshin MD, et al. Predictors of pregnancy outcomes in patients with lupus: A cohort study. *Ann Intern Med*. 2015; 163: 153–63.10.
37. Ostensen M, Andreoli L, Brucato A, Cetin I, Chambers C, Clowse ME, et al. State of the art: Reproduction and pregnancy in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2015; 14: 376–86.
38. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Gordon C, Lockshin MD, Johns KR, Sammaritano L, et al. Measuring systemic lupus erythematosus activity during pregnancy: Validation of the Lupus Activity Index in Pregnancy scale. *Arthritis Care Res*. 2004; 51:78–82.
39. Buyon JP, Kalunian KC, Ramsey-Goldman R, et al. Assessing disease activity in SLE patients during pregnancy. *Lupus*. 1999; 8(8):677–684.
40. Ho A, Barr SG, Magder LS, Petri M. A decrease in complement is associated with increased renal and hematologic activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2001; 44(10):2350–2357.
41. Buyon JP, Tamerius J, Ordorica S, Young B, Abramson SB. Activation of the alternative complement pathway accompanies disease flares in systemic lupus erythematosus during pregnancy. *Arthritis Rheum*. 1992; 35(1):55–61.
42. Clowse MEB, Magder LS, Petri M. Complement and double-stranded DNA antibodies predict pregnancy outcomes in lupus patients. *Arthritis Rheum* 2004; 50:S408.
43. Hesselink DA, Aarden LA, Swaak AJ. Profiles of the acute-phase reactants C-reactive protein and ferritin related to the disease course of patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*. 2003; 32(3):151–155.

44. Williams RC Jr, Harmon ME, Burlingame R, Du Clos TW. Studies of serum C-reactive protein in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2005; 32(3):454–461.
45. Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther*. 2006; 8(3):209.
46. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P, et al. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of one hundred thirty-three cases compared with a control group. *Arthritis Rheum*. 2003;48(11):3207–3211.
47. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1991; 324(3):150–154.
48. Izmirly PM, Saxena A, Kim MY, Wang D, Sahl SK, Llanos C, et al. Maternal and fetal factors associated with mortality and morbidity in a multi-racial/ethnic registry of anti-SSA/Ro-associated cardiac neonatal lupus. *Circulation*. 2011; 124:1927–35.
49. Izmirly PM, Buyon JP, Saxena A. Neonatal lupus: advances in understanding pathogenesis and identifying treatments of cardiac disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2012; 24:466–72.
50. Jaeggi E, Laskin C, Hamilton R, Kingdom J, Silverman E. The importance of the level of maternal anti-Ro/SSA antibodies as a prognostic marker of the development of cardiac neonatal lupus erythematosus a prospective study of 186 antibody-exposed fetuses and infants. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 2778–84.
51. Brucato A, Doria A, Frassi M, Castellino G, Franceschini F, Faden D, et al. Pregnancy outcome in 100 women with autoimmune diseases and anti-Ro/SSA antibodies: A prospective controlled study. *Lupus*. 2002; 11: 716–21.
52. Peart E, Clowse ME. Systemic lupus erythematosus and pregnancy outcomes: An update and review of the literature. *Curr Opin Rheumatol*. 2014; 26:118–23.
53. Martínez López JA, García Vivar M.L, Cáliz R, Freire M, Galindo M, et al. Recomendaciones sobre actuaciones a seguir durante la edad fértil, el embarazo, posparto y lactancia en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias autoinmunes. *Reumatol Clin* 2017; 13:264-81.
54. Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN, Khamashta MA, Kim MY, Saxena A, et al. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation*. 2012; 126: 76–82.
55. Tunks RD, Clowse ME, Miller SG, Brancazio LR, Barker PC. Maternal autoantibody levels in congenital heart block and potential prophylaxis with antiinflammatory agents. *Am J Obstet Gynecol*. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208:64-67